



⑳ Aktenzeichen: 299 07 804.3
㉔ Anmeldetag: 29. 4. 99
㉕ Eintragungstag: 7. 10. 99
㉖ Bekanntmachung
im Patentblatt: 11. 11. 99

⑥6 Innere Priorität:

198 19 302. 5 30. 04. 98
198 27 754. 7 23. 06. 98

⑦3 Inhaber:

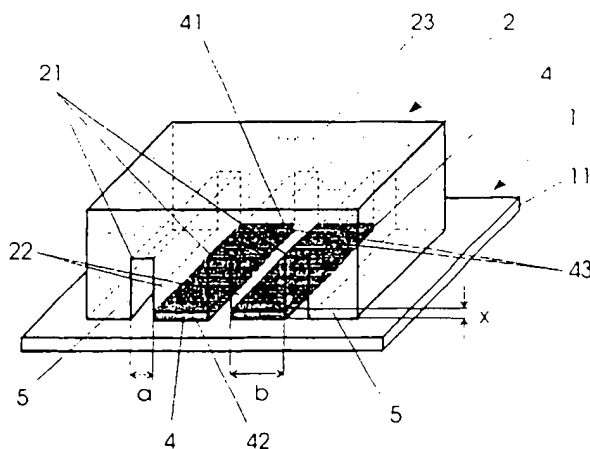
Graffinity Pharmaceutical Design GmbH, 69120
Heidelberg, DE

⑦4 Vertreter:

R.-G. Pfeiffer und Kollegen, 07743 Jena

⑤4 Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege

⑤7 Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege, die in einem Körper (2) vorgesehen sind, wobei die die Leitwege bildenden Strukturen auf einen entsprechend komplementär geformten Gegenkörper (1) aufsetzbar sind, dadurch gekennzeichnet, daß der Körper (2) mit Ausnehmungen (21) sowie kapillarspaltbildenden Erhebungen (22) versehen ist, und daß Mittel (5) zur Beabstandung vorgesehen sind, wobei zwischen benachbarten Erhebungen (22) jeweils eine so große Ausnehmung (21) verbleibt, daß diese kapillarinaktiv ist.



Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege.

Vorrichtungen für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege, bspw. in Form von Rohren oder Schläuchen, sind schon seit Jahrhunderten bekannt. Mit dem Voranschreiten des wissenschaftlich-technischen Fortschritts wurden diese Vorrichtungen für bestimmte Anwendungsgebiete, bspw. die Hochdruckflüssigkeitschromatographie oder für Pipettiersysteme, immer weiter miniaturisiert.

Auf planare Trägerplatten für flüssige Proben abgestimmte Pipettiersysteme werden seit Jahrzehnten im automatisierten labortechnischen Bereich eingesetzt. Der Einsatz dieser Technologie ermöglicht eine parallele, schnelle und sehr rationelle Bearbeitung der Proben. Dabei sind die Proben meist in einem Raster angeordnet, so daß die Identität der Probe mit einer Flächenkoordinate verknüpft werden kann und eine exakte Positionssteuerung der Pipettiersysteme möglich ist. Die handelsüblichen Pipettiersysteme unterliegen hierbei mit dem Fortschreiten der Dosiertechnologie einer kontinuierlichen Miniaturisierung, wobei dieser physikalische Grenzen gesetzt sind, unterhalb derer ein verlässliches Dosieren kleinster Volumina nicht mehr möglich ist.

Neben den Pipettiersystemen sind Methoden zur gleichzeitigen Benetzung von unterschiedlichen Bereichen planarer Trägerplatten mit verschiedenen Flüssigkeiten bekannt. Diese Methoden nutzen dicht geschlossene mikrofluidische Kanäle, die dadurch gebildet werden, daß die flüssigkeitsverteilenden Strukturen in die Trägerplatte eingelassen sind und durch eine auf die Trägerplatte aufgebrachte unstrukturierte Deckplatte verschlossen werden, bzw. umgekehrt. Beispielsweise ist in WO 97/33737 eine strukturierte Deckplatte, die in Kontakt mit einer

planaren Trägerplatte gebracht ist, offenbart. Durch die feste, unlösbare Verbindung dieser beiden Platten, bspw. durch Verkleben, wird ein Übersprechen von Flüssigkeiten zwischen den Kanälen verhindert.

Der Nachteil der fest und unlösbar verbundenen Systeme ist, daß die
5 Flüssigkeitswege starr definiert sind und jede Umverteilung der Flüssigkeiten nur durch sehr komplexe dreidimensionale Kanalführungen sowie zusätzlich eingebaute Ventile realisiert werden kann.

Ein Beispiel für die dreidimensionale Kanalführung ist in US-PS 5,681,484 beschrieben, welche für die klinische Diagnostik und
10 kombinatorisch-chemische Synthesen Verwendung findet, wobei mehrlagig mikrostrukturierte Schichtaufbauten aus Glas und eine ventilsteuerte Fluidik zur Anwendung kommen.

Dieses Mikrofluidikelement hat jedoch den Nachteil, daß es nicht mit planaren Trägerplatten verwendet werden kann, sondern vielmehr
15 mikrotiterplattenähnliche Kavitätsanordnungen zum Auffangen der Flüssigkeiten erfordert.

Weiterhin gibt es neben den vorangegangenen beschriebenen unlösbar verbundenen, Kanal-tragenden Systemen aus planarer Träger- und
20 Deckplatte auch lösbar verbundene Systeme. Ein Beispiel für die flexible Verbindung zwischen planarer Trägerplatte und strukturierter Deckplatte ist US-PS 5,429,807, die eine Vielzahl von gelösten DNA-Synthesereagenzien durch die Strukturierung der Deckplatte zeilenweise auf einer quadratischen Glasoberfläche mit chemisch reaktiven Gruppen
25 benetzt und dabei zur Reaktion bringt. Nach erfolgter Reaktion wird bei diesem Beispiel die Deckplatte von der Trägerplatte getrennt, um 90° gedreht und erneut auf den Träger aufgesetzt, so daß der Träger wiederum mit dem gleichen Satz von Reagenzien spaltenweise benetzt wird. Auf diese Art entstehen an den Schnittpunkten der Zeilen und
30 Spalten die gewünschten Produktkombinationen auf dem Träger.

Der Nachteil dieser lösbar verbundenen Systeme ist, daß die aus starrem, unflexiblem Material bestehenden Träger- und Deckplatten feine Fugen oder Spalte tragen können, welche aufgrund der Kapillarwirkung befüllt werden, so daß es zum unerwünschten Übersprechen zwischen Kanälen
35 und somit zum Vermischen der verschiedenen Flüssigkeiten auf der Trägerplatte kommt.

Eine fugenfreie, lösbare Verbindung zwischen Träger- und Deckplatte, die ein Übersprechen der Flüssigkeiten verhindert, erfordert ein zwischengelagertes Abdichtmaterial und eine aufwendige mechanische Konstruktion, wodurch das System für komplexe Reagenzverteilungsfolgen und Automatisierungen nicht geeignet ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege anzugeben, die ein Übersprechen zwischen unterschiedlichen Leitwegen infolge von Kapillareffekten vermeidet und die übrigen Nachteile des Standes der Technik umgeht.

Die Aufgabe wird durch die Merkmale des ersten Schutzanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind von den nachgeordneten Ansprüchen erfaßt.

Das Wesen der Erfindung besteht dabei darin, daß durch die erfindungsgemäße Vorrichtung gezielt Kapillarspalte generiert sind, die dem Flüssigkeitstransport durch Kapillarkräfte bewirken, wobei der Verlauf des Flüssigkeitstransports durch den Verlauf der Kapillarspalte vorgegeben ist und ein Übersprechen der verschiedenen Flüssigkeiten bei bestimmungsgemäßer Betriebsweise ausgeschlossen ist.

Die Erfindung soll nachstehend anhand schematischer Ausführungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1 eine erste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,

Fig. 1a eine Möglichkeit der Flüssigkeitszuführung bei einer Vorrichtung nach Fig. 1

Fig. 2 eine zweite Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Bei der Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege wird, wie in Fig. 1 dargestellt, von einem Körper 2 ausgegangen, wobei die die Leitwege bildenden Strukturen auf einen entsprechend komplementär geformten Gegenkörper 1 aufsetzbar sind. Wenn im Rahmen der Erfindung die Maßgabe gesetzt ist, daß der Körper 2 zum Gegenkörper 1 komplementär geformt ist, ist darunter zu verstehen, daß bspw. bei einer planen Trägerplatte 11 der Körper 2 vor Einbringung der Ausnehmungen 21 ebenfalls plan ist; analoges gilt für bspw. konvex ausgeformte Körper 2 und Gegenkörper 1 oder beliebig anders ausgeformte Körper 2 und Gegenkörper 1, wie bspw. Rohre. Der Körper 2 ist dabei mit kapillarspaltbildenden Erhebungen 22 sowie Ausnehmungen 21 versehen, wobei zwischen benachbarten Erhebungen 22 jeweils eine so große Ausnehmung 21 verbleibt, daß diese kapillarinaktiv ist. Gleichzeitig sind bei der Vorrichtung Mittel 5 zur Beabstandung, die in den Fig. 1 und 2 gezeigt sind, sowie dosierbare Flüssigkeitszuführungsvorrichtungen 3, die beispielhaft in Fig. 1a dargestellt sind, vorgesehen, wobei den Erhebungen 22 eine oder mehrere dosierbare Flüssigkeitszuführungsvorrichtungen 3 zuordenbar sind.

Die Formen des Körpers 2 und des entsprechend komplementär geformten Gegenkörpers 1 sind in Abhängigkeit der zu bildenden Leitwege beliebig ausbildbar. So können, was nicht im einzelnen dargestellt ist, z.B. bei der Ausbildung eines Leitweges entlang der Oberfläche und in Längserstreckungsrichtung eines Zylinders die Ausnehmungen 21 und Erhebungen 22 in die Innenwandungen eines den ersten Zylinder umfassenden zweiten Zylinders bspw. schneckenförmig eingebracht sein.

Eine für spezielle, im nachstehenden beschriebene Verwendungszwecke besonders vorteilhafte Ausgestaltung des die Erhebungen 22 und Ausnehmungen 21 tragenden Körpers 2 ist, wie in den Fig. 1 und 2 dargestellt, die einer ebenen Deckplatte 23, wobei dieser der Gegenkörper 1 in Form einer ebenen Trägerplatte 11 zugeordnet ist.

Die Mittel 5 zur Beabstandung sind, wie in Fig. 1 dargestellt, als Bestandteil der Deckplatte 23 bzw., wie nicht gesondert dargestellt, als Bestandteil der Trägerplatte 11, bspw. als regelmäßig verteilte Stege, ausbildbar.

Alternativ dazu sind, wie in Fig. 2 gezeigt, die Mittel 5 zur Beabstandung der Deckplatte 23 und der Trägerplatte 11 als dichtend zwischen diese einlegbare, gesondert ausgebildete Distanzstücke 51 vorgesehen, denen in Abhängigkeit vom durch den Kapillarspalt 4 zu leitendem Medium

5 eine vorgebbare definierte Höhe x gegeben ist.

Die kapillarspaltbildenden Erhebungen 22 sind bspw., wie in den Fig. 1 und 2 dargestellt, als durchgehende Stege ausgebildet, wobei die Anordnung und der Verlauf der Erhebungen 22 den auf der Trägerplatte 11 vorgesehenen Flüssigkeitsleitwegen 43 entspricht. Die Deckplatte 23

10 ist auf die Trägerplatte 11 lösbar, verspannungsfrei in unterschiedlichen Richtungen aufsetzbar und auf der Trägerplatte 11 sind mehrere, voneinander unabhängige Kapillarspalte 4 vorgesehen, die mit jeweils einem Zu- und Ablauf 41; 42 versehen sind, wobei jeder Kapillarspalt 4 mit einer gesonderten Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3, die in Fig. 1a

15 gezeigt ist, versehen ist.

Auf dem Körper 2 können, wie im einzelnen nicht in den Figuren dargestellt, mehrere, Kapillarspalte 4 vorgesehen sein, die teilweise oder vollständig miteinander in Verbindung stehen und jeweils mit einem Zu- und Ablauf 41;42 versehen sind. Dadurch eignet sich die

20 erfindungsgemäße Vorrichtung bspw. besonders gut für komplexe Reagenzverteilungsfolgen und Automatisierungen auf der Basis planarer Träger.

Die Abmessungen des Kapillarspalts 4 sind je nach Benetzbarkeit der

25 Materialien, die für den Körper 2 und den Gegenkörper 1 zum Einsatz gelangen, sowie der des Zustandes der zu leitenden flüssigen Medien so festgelegt, daß ausschließlich Kapillarkräfte zum Transport von Flüssigkeiten wirken. Die Abmessungen der Ausnehmungen sind so dimensioniert, daß diese selbst kapillarinaktiv sind.

Für eine Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung besitzen bspw. die Erhebungen 22, die zueinander parallel verlaufen, eine Breite b in der Größenordnung von 1,25 mm, die Ausnehmungen 21 eine Breite a von mindestens 1000 μm und eine Tiefe von mindestens 1500 μm . Unter Beachtung der Material- und Flüssigkeitseigenschaften besitzen die

30 generierten Kapillarspalte 4 eine Länge in der Größenordnung von 200 mm. Die Höhe x der Beabstandung der Trägerplatte 11 von der

35

Deckplatte 23 liegt im Beispiel in einer Größenordnung von 1 μm bis 1000 μm .

5 Zur Herstellung der Ausnehmungen 21 und der Erhebungen 22, die beliebig angeordnet sein können (z.B. parallel, verzweigt oder mäanderförmig), werden bspw. Strukturierungstechniken verwendet, wie sie aus der Halbleiterfertigung bekannt sind (z.B. Ätztechniken oder Laserablation), wobei als Material für die Deckplatten 23 bspw. *Borofloatglas, welches eine hohe Ebenheit der Oberfläche besitzt,*
10 Verwendung findet.

Eine weitere Möglichkeit, die Ausnehmungen 21 in die Deckplatte 23 einzubringen, besteht bspw. in der Verwendung von Diamantwerkzeugen.

15 Eine Möglichkeit eine Deckplatte 23 mit parallelen Ausnehmungen 21 und Erhebungen 22 zu realisieren, besteht bspw. darin, Streifen aus frei wählbarem Material mit unterschiedlichen Dimensionierungen miteinander so zu verbinden (z.B. durch Kleben oder Verschmelzen), daß eine Anordnung mit Ausnehmungen 21 und Erhebungen 22 bspw. analog zu Fig. 1 gebildet ist.

20 Die Mittel 5 zur Beabstandung werden bspw. durch Verkleben oder Verschmelzen mit der Deckplatte 23 bzw. der Trägerplatte 11 verbunden bzw. sind lose zwischen den Platten 11 und 23 eingelegt. Alternativ dazu können sie durch die verwendeten Strukturierungstechnologien direkt aus dem Material der Trägerplatte 11 oder der Deckplatte 23 herausgearbeitet
25 sein.

Die verschiedenen Flüssigkeiten werden bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung durch die in Fig. 1a dargestellten Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3 an den jeweiligen Zulauf 41 der
30 Erhebungen 22 gebracht, wodurch mittels der wirkenden Kapillarkräfte eine Befüllung der jeweiligen Kapillarspalte 4 erfolgt. Die Flüssigkeitszufuhr erfolgt dabei entweder durch die im linken Teil der Fig. 1a dargestellte Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3 über die Deckplatte 23 oder ggf. durch die im rechten Teil der Fig. 1a dargestellte
35 Flüssigkeitszuführungseinrichtung 3, die in der Trägerplatte 11

vorgesehen sein kann. Die Abführung der Flüssigkeit erfolgt über den Ablauf 42.

Als Trägerplatten 11 sind bspw. ebene, planare oder mit Ausnehmungen versehene Substratplatten eingesetzt, wobei diese Ausnehmungen bspw.
5 mit Mikroperlen versehene Kavitäten darstellen können.

Als Trägerplatten 11 können vorteilhaft bspw. Mikro- oder Nanotiterplatten sowie in Form ebener, planarer Substanzbibliotheken ausgebildete Biochips eingesetzt werden.

10 In einer Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann bspw. durch eine quadratische, mit $n + 1$ parallel zueinander verlaufenden Ausnehmungen 21 versehene Deckplatte 23 eine quadratische Trägerplatte 11 mit n Zeilen von n verschiedenen Flüssigkeiten benetzt werden. Nach dem Abnehmen der Deckplatte 23, dem Entfernen der
15 Flüssigkeiten von der Trägerplatte 11, dem Drehen der Deckplatte 23 um 90° und dem erneuten Herstellen der beabstandeten Verbindung der Deckplatte 23 zur Trägerplatte 11 ist das Benetzen mit n Spalten von n verschiedenen Flüssigkeiten möglich, so daß ein $n \cdot n$ -Raster der Schnittpunkte der Zeilen und Spalten entsteht. Unter Einsatz der im
20 Beispiel beschriebenen Vorrichtung ist eine orthogonale Flüssigkeitsverteilung, wie sie bspw. in der kombinatorischen Chemie für die Synthese von Substanzbibliotheken erforderlich ist, in besonders leichter Weise realisierbar.

Bezugszeichenliste

1	-	Gegenkörper
11	-	Trägerplatte
2	-	Körper
21	-	Ausnehmungen
22	-	Erhebungen
23	-	Deckplatte
3	-	Flüssigkeitszuführungseinrichtung
4	-	Kapillarspalt
41	-	Zulauf
42	-	Ablauf
43	-	Flüssigkeitsleitweg
5	-	Mittel zur Beabstandung
51	-	Distanzstücke
a	-	Breite der Ausnehmungen
b	-	Breite der Erhebungen
x	-	Höhe

Schutzansprüche

1. Vorrichtung für den Transport von Flüssigkeiten entlang vorgegebener Leitwege, die in einem Körper (2) vorgesehen sind, wobei die die
5 Leitwege bildenden Strukturen auf einen entsprechend komplementär geformten Gegenkörper (1) aufsetzbar sind, dadurch gekennzeichnet, daß der Körper (2) mit Ausnehmungen (21) sowie kapillarspaltbildenden Erhebungen (22) versehen ist, und daß Mittel (5) zur Beabstandung vorgesehen sind, wobei zwischen benachbarten
10 Erhebungen (22) jeweils eine so große Ausnehmung (21) verbleibt, daß diese kapillarinaktiv ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß den Erhebungen (22) eine oder mehrere dosierbare
15 Flüssigkeitszuführungsvorrichtungen (3) zugeordnet sind.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß jeder Kapillarspalt (4) mit einer gesonderten Flüssigkeitszuführungseinrichtung (3) versehen ist.
20
4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der die Erhebungen (22) und Ausnehmungen (21) tragende Körper (2) durch eine ebene Deckplatte (23) gebildet ist.
- 25 5. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Gegenkörper (1) durch eine ebene Trägerplatte (11) gebildet ist.
- 30 6. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung Bestandteil der Trägerplatte (11) sind.
7. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung Bestandteil der Deckplatte (23)
35 sind.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung als regelmäßig verteilte Stege angeordnet sind.
- 5 9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (5) zur Beabstandung des Körpers (2) und des Gegenkörpers (3) als dichtend zwischen diese einlegbare, gesondert ausgebildete Distanzstücke (51) ausgebildet sind, denen in Abhängigkeit vom durch den Kapillarspalt (4) zu leitenden Medium eine vorgebbare definierte Höhe (x) gegeben ist.
- 10 10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die kapillarspaltbildende Erhebungen (22) als durchgehende Stege ausgebildet sind.
- 15 11. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckplatte (23) auf der Trägerplatte (11) lösbar und verspannungsfrei in unterschiedlichen Richtungen aufsetzbar ist.
- 20 12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Körper (2) mehrere, voneinander unabhängige Kapillarspalte (4) mit jeweils mit einem Zu- und Ablauf (41; 42) vorgesehen sind.
- 25 13. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Körper (2) mehrere, Kapillarspalte (4) vorgesehen sind, die teilweise oder vollständig miteinander verbunden sind und jeweils verbundenen Kapillarspalte mit einem Zu- und Ablauf (41; 42) versehen sind.
- 30 14. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Anordnung und der Verlauf der Erhebungen (22) durch die auf der Trägerplatte (11) vorgegebenen Flüssigkeitsleitwege (43) festgelegt sind.

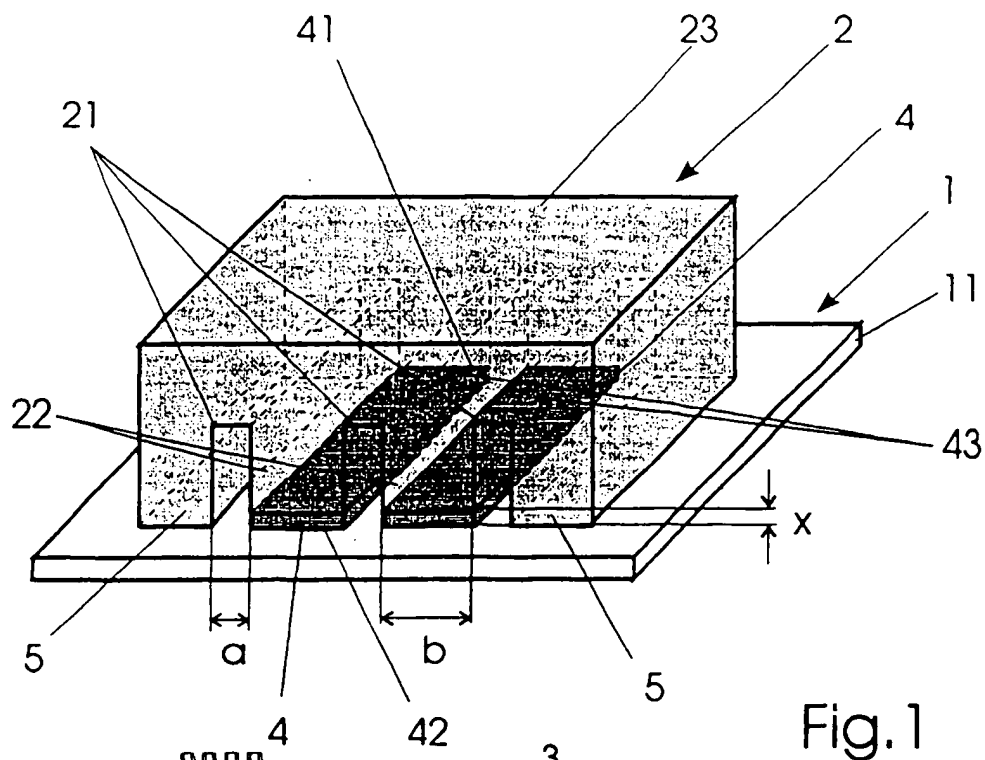


Fig. 1

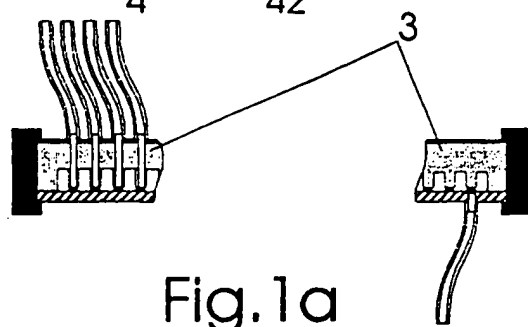


Fig. 1a

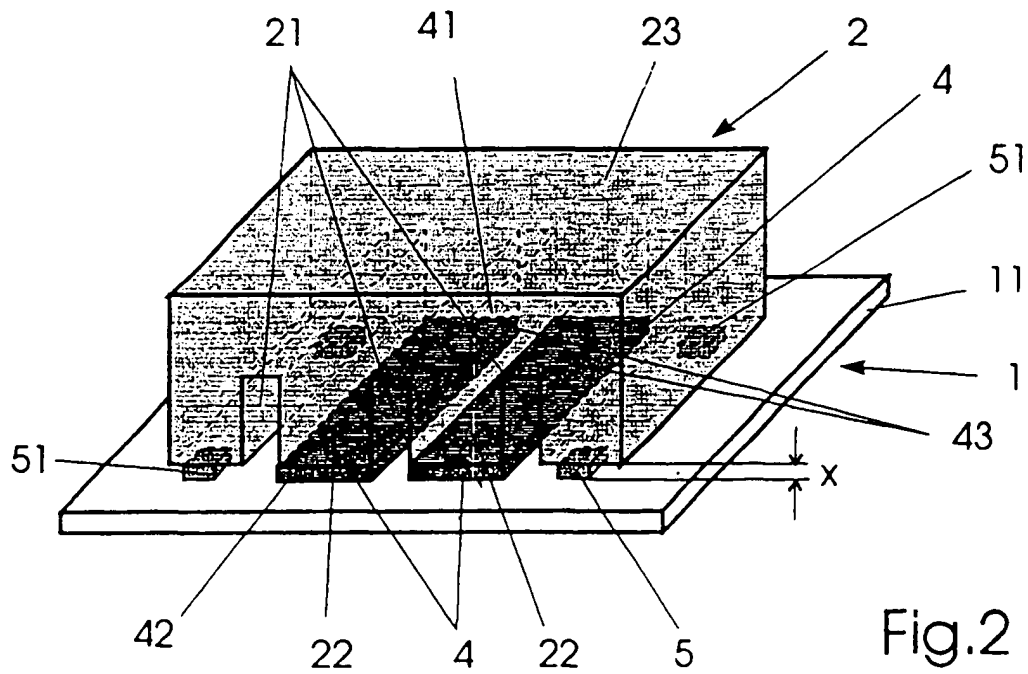


Fig. 2